



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Efektivitas tatalaksana tas-102 pada pasien kanker kolorektal metastasis



CrossMark

Christian Axel Cassidy^{1*}, Ni Nyoman Ayu Dewi²,
I Wayan Gede Sutadarma², Ida Ayu Dewi Wiryanthini²

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer is uncontrolled cell growth in the colon and rectum. On diagnosis, 20% of patients came with metastasis, and almost 50% will develop into one. On the third line and later, trifluridine/tipiracil (TAS-102) is available for metastatic colorectal cancer. This systematic review aimed to evaluate the efficacy of TAS-102 as monotherapy compared to a placebo or combined with bevacizumab.

Method: Systematic computer-based literature search for randomized controlled trials was conducted from Sept 23 until Oct 1, 2020, on PubMed and ASCO using the keywords (1) "Metastatic Colorectal Cancer", (2) "TAS-102", (3) "management," "treatment." Results from the study were taken, such as overall survival and progression-free survival.

Results: From 225 articles on Pubmed and 62 from ASCO, 3 study articles from 2015 – 2020 that fit the inclusion criteria were taken. From 3 articles that match the inclusion criteria, the total population sample was 1299 colorectal cancer patients treated by TAS-102. Two studies compared TAS-102 and placebo showed that TAS-102 effectively increased overall and progression-free survival. The third article compared TAS-102 as monotherapy and, combined with bevacizumab, showed that TAS-102 was effective in improving overall survival and progression-free survival, and bevacizumab was able to increase the effects.

Conclusion: TAS-102 increased overall survival and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer.

Keywords: metastatic colorectal cancer, TAS-102, treatment, management.

Cite This Article: Cassidy, C.A., Dewi, N.N.A., Sutadarma, I.W.G., Wiryanthini, I.A.D. 2021. Efektivitas tatalaksana tas-102 pada pasien kanker kolorektal metastasis. *Intisari Sains Medis* 12(3): 1058-1063. DOI: [10.15562/ism.v12i3.931](https://doi.org/10.15562/ism.v12i3.931)

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker kolorektal adalah perkembangan sel-sel pada kolon dan rektum yang tidak terkontrol. Pada saat diagnosis, 20% pasien datang dengan keadaan metastasis dan hampir 50% akan berkembang menjadi metastasis. Pada lini ketiga atau lini lanjut, trifluridine/tipiracil (TAS-102) tersedia untuk pasien kanker kolorektal yang sudah bermetastasis. *Systematic review* ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas TAS-102 pada beberapa penelitian yang meneliti TAS-102 sebagai monoterapi dibandingkan dengan plasebo atau dikombinasi dengan bevacizumab.

Metode: Pencarian literatur berupa *randomized controlled trial* dilakukan berbasis komputer pada tanggal 23 September 2020 hingga 1 Oktober 2020 di PubMed dan ASCO menggunakan kata kunci (1) "Metastatic Colorectal Cancer", (2) "TAS-102", (3) "management," "treatment". Hasil artikel penelitian

berupa *overall survival* dan *progression-free survival* kemudian dicatat.

Hasil: Hasil identifikasi 225 artikel dari Pubmed, 62 dari ASCO didapatkan 3 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan diambil dari kurun waktu tahun 2015 – 2020. Dari 3 artikel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, total populasi sampel 1299 dengan kanker kolorektal metastasis. Dua penelitian yang membandingkan tatalaksana TAS-102 dengan plasebo dan satu penelitian membandingkan TAS-102 sebagai monoterapi dan kombinasi TAS-102 dengan bevacizumab. Ketiga penelitian tersebut menunjukkan bahwa TAS-102 mampu meningkatkan *overall survival* dan *progression-free survival*.

Simpulan: TAS-102 mampu meningkatkan *overall survival* dan *progression-free survival* pada pasien kanker kolorektal yang sudah bermetastasis.

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana;
²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana;

*Korespondensi:

Christian Axel Cassidy;
Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana;
axel_cassidy@yahoo.com

Diterima: 11-07-2021
Disetujui: 20-11-2021
Diterbitkan: 30-12-2021

Kata kunci: kanker kolorektal metastasis, TAS-102, tatalaksana, manajemen.

Sitasi Artikel ini: Cassidy, C.A., Dewi, N.N.A., Sutadarma, I.W.G., Wiryanthini, I.A.D. 2021. Efektivitas tatalaksana tas-102 pada pasien kanker kolorektal metastasis. *Intisari Sains Medis* 12(3): 1058-1063. DOI: 10.15562/ism.v12i3.931

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal adalah perkembangan sel-sel pada kolon dan rektum yang tidak terkontrol. Kanker kolorektal memiliki tingkat kejadian yang cukup tinggi. Berdasarkan data GLOBOCAN oleh *International Agency for Research on Cancer*, pada tahun 2018 kanker kolorektal menduduki urutan ketiga kanker yang paling sering terdiagnosis di dunia sebanyak 1,8 juta kasus, dan menduduki urutan kedua penyebab kematian oleh kanker sebanyak 881.000 kematian.¹

Pada saat diagnosis, 20% pasien datang dengan keadaan metastasis,² dan hampir 50% akan berkembang menjadi metastasis.³ Pada lini ketiga atau lini lanjut, regorafenib dan trifluridine/tipiracil (TAS-102) tersedia untuk pasien kanker kolorektal yang sudah bermetastasis, dan tetap berkembang walau sudah diberi tatalaksana kemoterapi seperti fluoropyrimidine, oxaliplatin, dan irinotecan, serta terapi *anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF), dan terapi *anti-epidermal growth factor receptor* (anti-EGFR), atau pada pasien yang memiliki kontraindikasi terhadap pilihan tatalaksana tersebut. Selama lebih dari 50 tahun, 5-fluorouracil (5-FU) merupakan tulang punggung kemoterapi, baik monoterapi maupun dikombinasi dengan obat lain seperti dengan irinotecan (FOLFIRI) atau oxaliplatin (FOLFOX). TAS-102 menunjukkan aktivitas pada sel resisten 5-FU pada penelitian *in vitro* dan *in vivo*.⁴

TAS-102 adalah terapi kombinasi oral yang mengandung trifluridine (FTD), analog nukleotida *thymidine* ditambah dengan tipiracil hydrochloride (TPI), sebuah inhibitor *thymidine phosphorylase* yang meningkatkan bioavailabilitas FTD.⁵ FTD adalah analog *thymidine* yang berperan dalam mekanisme sitotoksitas dengan menghambat *thymidylate synthase* (TS) dan penggabungan ke DNA, yang akan menghasilkan kerusakan

dan disfungsi DNA.⁶ Terdapat beberapa penelitian lainnya yang membuktikan TAS-102 mampu meningkatkan *overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS). *Systematic review* ini membahas tentang efektivitas TAS-102 dalam meningkatkan *overall survival* dan *progression-free survival* pasien kanker kolorektal metastasis.

METODE

Artikel yang digunakan dalam *systematic review* ini adalah penelitian *randomized controlled study* (RCT), usia peserta penelitian yang ditentukan lebih dari 18 tahun, referensi artikel penelitian dalam Bahasa Inggris, artikel berumur kurang dari atau sama dengan 5 tahun, dan dalam hasil penelitian dicantumkan peningkatan *overall survival* dan *progression-free survival*. *Systematic review* ini tidak menggunakan artikel laporan kasus, tinjauan artikel, dan bab buku. Pencarian literatur dilakukan berbasis komputer pada tanggal 23 September 2020 hingga 1 Oktober 2020. Sumber artikel penelitian didapatkan dari Pubmed dan ASCO. Data diambil dari database PubMed dan ASCO dengan artikel yang dipublikasi antara tahun 2015 sampai 2020. Kata kunci yang digunakan adalah (1) "*Metastatic Colorectal Cancer*", (2) "TAS-102" (3) "*management*", "*treatment*". Proses seleksi data disajikan dalam bentuk diagram alir sesuai PRISMA. Data berupa karakteristik penelitian dan data hasil penelitian diambil dari jurnal *full-text* yang telah dipilih kemudian data tersebut akan dimasukkan ke dalam tabel.

Data yang diambil dari jurnal dikumpulkan dan dipilih dengan karakteristik sebagai berikut: (1) demografi pasien (jenis kelamin, umur), (2) karakteristik penelitian (jenis penelitian, tahun penelitian, negara asal penelitian), (3) intervensi (komparasi/pembandingan, dosis TAS-102 yang digunakan, durasi dari intervensi penggunaan terapi), (4)

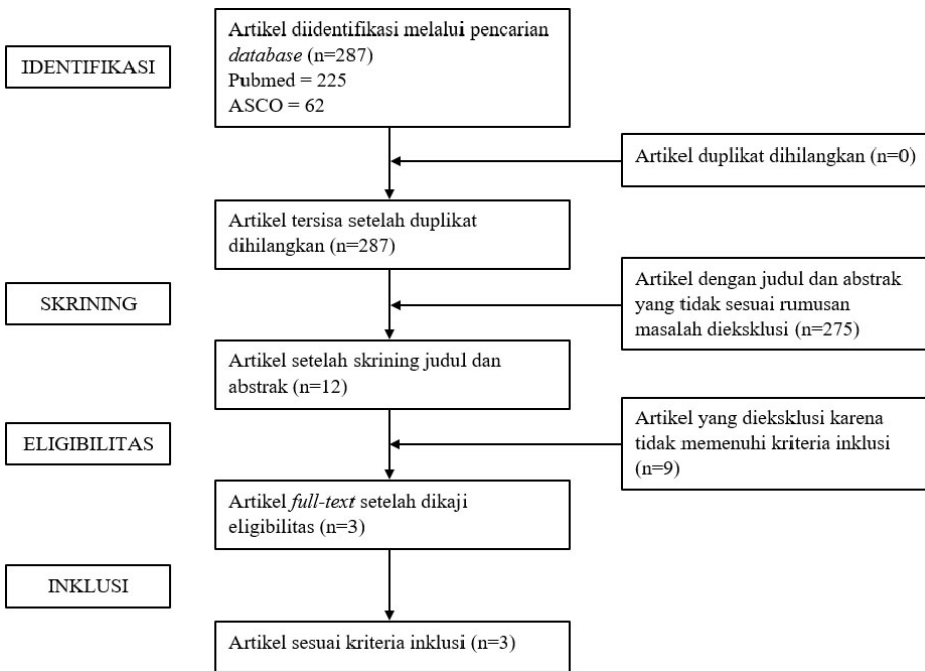
Hasil (*overall survival* dan *progression-free survival*). Penilaian risiko bias pada studi individual dilakukan dengan menilai beberapa aspek bias dari setiap penelitian, yang mencakup bias seleksi (*selection bias*), bias kinerja (*performance bias*), bias deteksi (*detection bias*), bias erosi (*attrition bias*), bias pelaporan (*reporting bias*), dan kemungkinan bias lainnya. Hasil dari penilaian risiko bias ini berupa risiko bias rendah (*low risk of bias*), risiko bias kurang jelas (*unclear risk of bias*), atau risiko bias tinggi (*high risk of bias*). Penilaian risiko bias dilakukan menggunakan perangkat lunak RevMan version 5.4.1. dan ditampilkan dalam bentuk grafik dan ringkasan.

HASIL

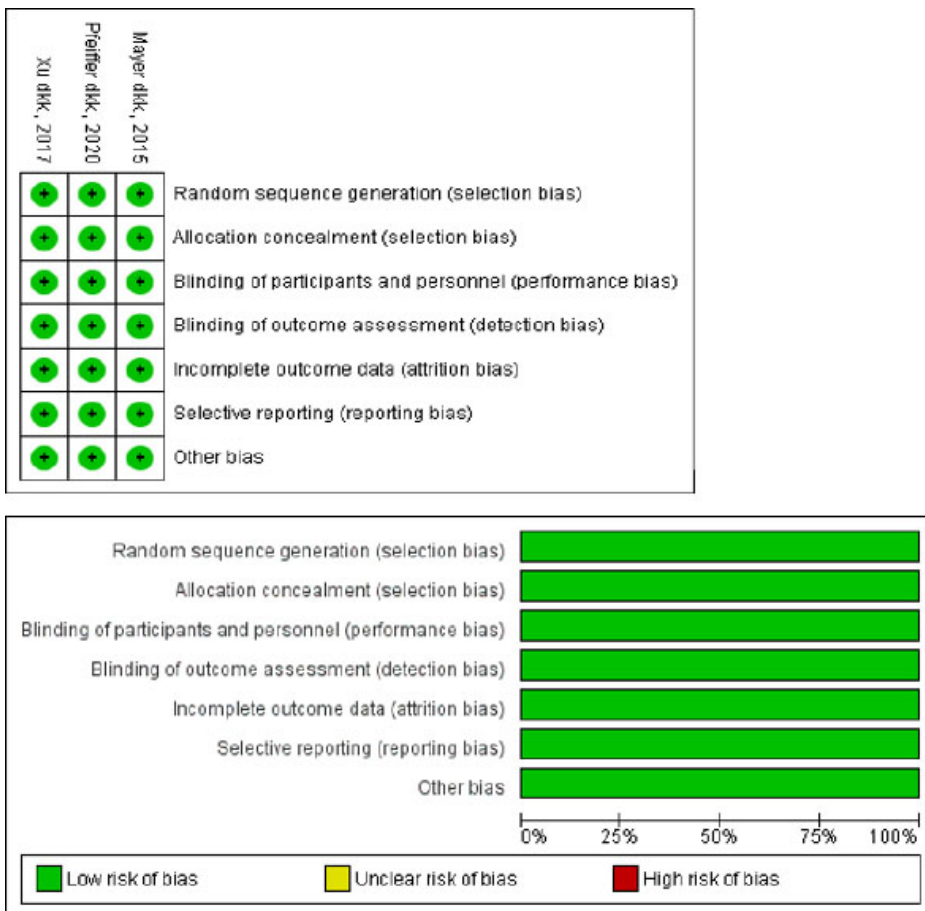
Hasil identifikasi 225 artikel dari Pubmed, 62 dari ASCO didapatkan tiga artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan diambil dari kurun waktu tahun 2015–2020. Dari 3 artikel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, total populasi sampel 1299 dengan kanker kolorektal metastasis dan telah mendapat terapi dengan TAS-102. Tabel 1 menunjukkan demografi karakteristik dari pasien. Identifikasi aspek risiko bias menyatakan ketiga penelitian tersebut memiliki risiko bias rendah.

Pada penelitian oleh Mayer dkk.,⁷ peserta penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok TAS-102 dan kelompok plasebo. Pasien pada kelompok TAS-102 menerima obat yang sudah ditetapkan selama rata-rata (\pm SD) 12,7 \pm 12,0 minggu (median 6,7 dan range 0,1 – 78,0), dan pasien pada kelompok plasebo menerima obat yang sudah ditetapkan selama rata-rata (\pm SD) 6,8 \pm 6,1 minggu (median 5,7 dan range 0,1 – 63,7). Selama masa penelitian, pasien pada kelompok TAS-102 menerima 89% dari dosis yang direncanakan, dengan rata-rata intensitas dosis sebesar 155,1 \pm 20,0 mg/m² per minggu, dan pasien pada kelompok plasebo menerima 94% dari

dosis yang direncanakan dengan rata-rata intensitas dosis sebesar $165,3 \pm 16,5$ mg/m² per minggu. Hasil dari penelitian tersebut menyatakan median OS dan PFS pada kelompok TAS-102 lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo.⁷



Gambar 1. Diagram alir PRISMA. Proses pemilihan literatur.



Gambar 2. Risiko Bias Penelitian.

Pada penelitian oleh Xu dkk.,⁸ peserta penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok TAS-102 dan kelompok plasebo. Pada kelompok TAS-102, rata-rata jumlah siklus pengobatan sebesar 3,5 (SD 2,77 siklus) dan pada kelompok plasebo sebesar 2,2 (SD 1,08 siklus). Rata-rata waktu paparan TAS-102 selama 14,93 minggu (SD 12,203 minggu) dan placebo selama 8,76 minggu (SD 4,381 minggu). Median dari intensitas dosis yang diterima pada kelompok TAS-102 sebesar 165,6 mg/m² per minggu dan pada kelompok plasebo sebesar 167,8 mg/m² per minggu. Dosis relatif pada kelompok TAS-102 sebesar 98,2% dan pada kelompok plasebo sebesar 100%. Hasil dari penelitian tersebut menyatakan median OS dan PFS pada kelompok TAS-102 lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo.⁸

Pada penelitian oleh Pfeiffer dkk.,⁹ peserta penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok TAS-102 dan kelompok kombinasi TAS-102 dan bevacizumab. Pada kelompok TAS-102 monoterapi, median jumlah siklus pengobatan sebesar 2 (IQR 1 – 4) dan pada kelompok kombinasi TAS-102 dan bevacizumab sebesar 4 (IQR 2 – 6). Median dari keseluruhan intensitas dosis relatif pada kelompok TAS-102 monoterapi sebesar 0,88 (0,8 – 0,96) dan pada kelompok kombinasi TAS-102 dan bevacizumab sebesar 0,80 (0,74 – 0,90). Hasil dari penelitian tersebut menyatakan median OS dan PFS pada kelompok kombinasi lebih tinggi dibandingkan kelompok monoterapi.⁹

DISKUSI

Kanker kolorektal merupakan salah satu kanker yang paling banyak dijumpai di dunia¹⁰ dan urutan keempat penyebab kematian oleh kanker.¹¹ Terdapat beberapa pilihan tatalaksana untuk kanker kolorektal metastasis, di antaranya lini pertama yaitu reseksi metastasis, regimen kombinasi fluoropyrimidine dan oxaliplatin dengan dosis yang disesuaikan, kombinasi fluoropyrimidine dan bevacizumab, atau FOLFOXIRI pada pasien dengan keadaan fisik yang memungkinkan. Untuk lini kedua tersedia pilihan berupa regimen FOLFIRI dan FOLFOX, dan untuk lini ketiga dan lini lanjut terdapat cetuximab, panitumumab,

Tabel 1. Karakteristik penelitian.

Tahun	Jenis Penelitian	Negara	Jumlah Populasi Sampel	Lama Penelitian	Pembandingan	Keluaran Utama
Mayer dkk., 2015 ⁷	RCT	Jepang, Amerika Serikat, Eropa, Australia	800	593 hari	Plasebo	Overall Survival
Xu dkk., 2017 ⁸	RCT	Cina, Korea, Thailand	406	853 hari	Plasebo	Overall Survival
Pfeiffer dkk., 2020 ⁹	RCT	Denmark	93	540 hari	TAS-102 + Bevacizumab	Progression-Free Survival

Tabel 2. Hasil penelitian RCT tatalaksana TAS-102 pada kanker kolorektal metastasis.

Total Sampel	Umur	Jenis Kelamin (L/P)	Dosis	Pembandingan	Keluaran	
Mayer dkk., 2015 ⁷	Total : 800 Kelompok A. TAS-102 : 534 Kelompok B. Plasebo : 266	27-82 tahun (Median : 63)	Total : 491/309 Grup A. : 326/208 Grup B. : 165/101	35 mg/m ² 2 hari sekali, selama 5 hari seminggu, dengan 2 hari istirahat selama 2 minggu, dilanjutkan 14 hari masa istirahat. Diulang setiap 4 minggu.	Plasebo	Kelompok A. : median OS 7,1 bulan (95% CI, 6,5 – 7,8), median PFS 2,0 bulan (95% CI, 1,9 – 2,1) Kelompok B. : median OS 5,3 bulan (95% CI, 4,6 – 6,0), median PFS 1,7 bulan (95% CI, 1,7 – 1,8)
Xu dkk., 2017 ⁸	Total : 406 Kelompok A. TAS-102 : 271 Kelompok B. Plasebo : 135	Kelompok A. : 26-81 tahun (median : 58) Kelompok B. 24-80 tahun (median :56)	Total : 254/152 Grup A. : 170/101 Grup B. : 84/51	35 mg/m ² 2 hari sekali, selama 5 hari seminggu, dengan 2 hari istirahat selama 2 minggu, dilanjutkan 14 hari masa istirahat. Diulang setiap 4 minggu.	Plasebo	Kelompok A. : median OS 7,8 bulan (95% CI, 7,1 – 8,8), median PFS 2,0 bulan (95% CI, 1,9 – 2,8) Kelompok B. : median OS 7,1 bulan (95% CI, 5,9 – 8,2) median PFS 1,8 bulan (95% CI, 1,7 – 1,8)
Pfeiffer dkk., 2020 ⁹	Total : 93 Kelompok A. TAS-102 : 47 Kelompok B. TAS+Bevacizumab : 46	Kelompok A. : 58-72 tahun (median : 67) Kelompok B. 57-69 tahun (median :64)	Total : 54/39 Grup A. : 30/17 Grup B. : 24/22	Kelompok A. : 35 mg/m ² secara oral dua kali sehari pada hari ke 1–5 dan 8–12 setiap 28 hari. Kelompok B. : TAS-102 + bevacizumab (5 mg/kg IV) pada hari ke 1 dan 15 setiap 28 hari. Dosis bevacizumab di administrasi sebagai infus IV 30 menit sebelum dosis TAS-102	TAS-102 + Bevacizumab	Kelompok A. : median OS 6,7 bulan (95% CI, 4,9 – 7,6), median PFS 2,6 bulan (95% CI, 1,6 – 3,5) Kelompok B. : median OS 9,4 bulan (95% CI, 7,6 – 10,7) median PFS 4,6 bulan (95% CI, 3,5 – 6,5)

regorafenib, dan trifluridine/tipiracil (TAS-102).¹²

Penelitian yang dikaji dalam *systematic review* ini membuktikan efektivitas TAS-102 dalam meningkatkan *overall survival* dan *progression-free survival* pada pasien kanker kolorektal yang sudah bermetastasis. Terdapat tiga penelitian yang masuk ke dalam kriteria inklusi yaitu penelitian berupa *randomized controlled trial* dan berumur kurang dari sama dengan 5 tahun, peserta penelitian berusia 18 tahun ke atas, dan mencantumkan hasil *overall survival* dan *progression-free*

survival.

Penelitian berskala besar di berbagai negara yaitu di Jepang, Amerika Serikat, Eropa, dan Australia dilakukan oleh Mayer dkk.⁷ dengan jumlah 800 peserta membuktikan keunggulan TAS-102 dalam segi efektivitas dibandingkan dengan plasebo dalam meningkatkan OS (median 7,1 bulan vs 5,3 bulan) dan PFS (median 2,0 bulan vs 1,7 bulan). Penelitian lainnya dilakukan oleh Xu dkk. (2017) pada populasi pasien asia dengan jumlah 406 peserta dimana mereka juga membuktikan keunggulan TAS-102 dibanding plasebo

dalam peningkatan OS (median 7,8 bulan vs 7,1 bulan) dan PFS (median 2,0 bulan vs 1,8 bulan). Temuan serupa juga ditemukan pada uji coba klinis fase dua oleh Yoshino dkk.¹³ di jepang yang membandingkan TAS-102 dengan plasebo (median OS 9,0 bulan vs 6,6 bulan dan median PFS 2,0 bulan vs 1,0 bulan).

Penelitian lain di Denmark oleh Pfeiffer dkk.⁹ meneliti perbandingan efektivitas TAS-102 sebagai monoterapi dengan kombinasi TAS-102 dan bevacizumab. Kombinasi dari TAS-102 dan bevacizumab menunjukkan peningkatan signifikan

dalam OS (9,4 bulan) dibandingkan dengan TAS-102 sebagai monoterapi (6,7 bulan), dan peningkatan PFS pada kelompok kombinasi (4,6 bulan) dibandingkan kelompok monoterapi TAS-102 (2,6 bulan). Kombinasi bevacizumab dan TAS-102 sebelumnya diteliti oleh Kuboki dkk. (2017)¹⁴ dan terdapat hasil serupa berupa median OS 11,4 bulan (95% CI, 7,6 - 13,9) dan median PFS 5,6 bulan (95% CI, 3,4 - 7,6). Sebuah penelitian praklinis oleh Tsukihara dkk.¹⁵ mengevaluasi efek kombinasi TAS-102 dengan bevacizumab pada *xenograft* kanker kolorektal. Hasil yang ditemukan adalah terjadi inhibisi yang lebih baik secara signifikan pada terapi kombinasi dibandingkan monoterapi TAS-102 atau bevacizumab, dan terdapat konsentrasi FTD yang terfosforilasi yang lebih tinggi pada kelompok kombinasi TAS-102 dan bevacizumab dibandingkan TAS-102 monoterapi. Bevacizumab mampu menghambat angiogenesis yang berpotensi menormalisasi vaskular tumor, yang berakibat pada peningkatan persediaan darah di tumor dan meningkatkan kadar FTD dan fosforilasinya di tumor.¹⁶

Pada lini ketiga dan lini lanjut, selain TAS-102 terdapat pilihan tatalaksana yaitu regorafenib. Regorafenib adalah inhibitor molekul kecil dari multi kinase yang berperan dalam fungsi seluler normal, maupun proses patologis seperti onkogenesis, angiogenesis tumor, dan perawatan lingkungan mikro tumor. Terdapat penelitian-penelitian seperti yang dilakukan oleh Grothey dkk.¹⁷ (median OS 6,4 vs 5 bulan dan median PFS 1,9 vs 1,7 bulan) dan Li dkk.¹⁸ (median OS 8,8 vs 6,3 bulan dan median PFS 3,2 vs 1,7 bulan) yang membuktikan efektivitas regorafenib dibandingkan plasebo dalam meningkatkan *overall survival* dan *progression-free survival* pada pasien kanker kolorektal metastasis. Perbandingan regorafenib dengan TAS-102 yang dilakukan Masuishi dkk.¹⁹ menunjukkan kedua obat tersebut memiliki hasil serupa, yang membuktikan bahwa regorafenib merupakan alternatif dari TAS-102 dan juga sebaliknya.

KESIMPULAN

TAS-102 mampu meningkatkan *overall survival* dan *progression-free survival*

pada pasien kanker kolorektal yang sudah bermetastasis, dan tetap berkembang walau sudah diberi tatalaksana kemoterapi berdasar fluoropyrimidine, oxaliplatin, dan irinotecan, serta terapi anti-VEGF, dan terapi anti-EGFR, atau pada pasien yang memiliki kontraindikasi terhadap pilihan tatalaksana tersebut. TAS-102 efektif diberikan secara monoterapi maupun dikombinasi dengan bevacizumab, dimana bevacizumab dapat meningkatkan efektivitas TAS-102. Regorafenib dapat digunakan sebagai alternatif dari TAS-102. Penelitian dan *meta-analysis* perlu dilakukan untuk menguji efektivitas tatalaksana ini di Indonesia.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat suatu konflik kepentingan terhadap publikasi dari artikel ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan suatu pendanaan yang diberikan oleh pemerintah maupun lembaga swasta lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Konsep penelitian: Christian Axel Cassidy, Ni Nyoman Ayu Dewi, I Wayan Gede Sutadarma, dan Ida Ayu Dewi Wiryanthini. Pengumpulan data, input data dan pengolahan data: Christian Axel Cassidy. Penyusunan naskah Penelitian: Christian Axel Cassidy.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):843-853. doi:10.1200/JCO.2015.63.0558
3. van der Velden D, Opdam F, Voest E. TAS-102 for Treatment of Advanced Colorectal Cancers That Are No Longer Responding to Other Therapies. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(12):2835-2839

4. Miyamoto Y, Lenz HJ, Baba H. A novel antimetabolite: TAS-102 for metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):355-365. doi:10.1586/17512433.2016.1133285
5. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):777-783. doi:10.1016/j.ctrv.2015.06.001
6. van der Velden, D., Opdam, F. dan Opdam, F. TAS-102 and the quest for predictive biomarkers. *ESMO Open*, 2017;2(4), p.e000263.
7. Mayer, R., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N., Yamazaki, K., Shimada, Y., Tabernero, J., Komatsu, Y., Sobrero, A., Boucher, E., Peeters, M., Tran, B., Lenz, H., Zaniboni, A., Hochster, H., Cleary, J., Prenen, H., Benedetti, F., Mizuguchi, H., Makris, L., Ito, M. and Ohtsu, A. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015;372(20), pp.1909-1919. Tersedia di: doi: 10.1056/nejmoa1414325. [diunduh: 10 Oktober 2020].
8. Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):350-358. doi:10.1200/JCO.2017.74.3245
9. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):412-420. doi:10.1016/S1470-2045(19)30827-7
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210
11. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi RE, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg*. 2016;68(1):7-11. doi:10.1007/s13304-016-0359-y
12. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019;109:70-83. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.019
13. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):993-1001. doi:10.1016/S1470-2045(12)70345-5
14. Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1172-1181. doi:10.1016/S1470-2045(17)30425-4
15. Tsukihara H, Nakagawa F, Sakamoto K, et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-

- 102, together with bevacizumab, cetuximab, or panitumumab on human colorectal cancer xenografts. *Oncol Rep.* 2015;33(5):2135-2142. doi:10.3892/or.2015.3876
16. Matsuhashi N, Takahashi T, Fujii H, et al. Combination chemotherapy with TAS-102 plus bevacizumab in salvage-line treatment of metastatic colorectal cancer: A single-center, retrospective study examining the prognostic value of the modified Glasgow Prognostic Score in salvage-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(4):390-396. doi:10.3892/mco.2019.1899
17. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-312. doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X
18. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW; CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):619-29. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7. Epub 2015 May 13. PMID: 25981818.
19. Masuishi T, Taniguchi H, Hamauchi S, Komori A, Kito Y, Narita Y, Tsushima T, Ishihara M, Todaka A, Tanaka T, Yokota T, Kadowaki S, Machida N, Ura T, Fukutomi A, Ando M, Onozawa Y, Tajika M, Yasui H, Muro K, Mori K, Yamazaki K. Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Comparison. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Jun;16(2):e15-e22. doi: 10.1016/j.clcc.2016.07.019. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27670892.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution